Lane Medical Library

Versuche über Immunität bei Trypanosomiasis der Ratten.

STANFORD UNIVERSITY 15 MAR 1939 LIBRARY

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität

zu Heidelberg.

Vorgelegt von

Annie Lennemann

aus Wanne-Eickel.

Druck Buchdruckerei – Buchbinderei M. C. Wolf, Wanne-Eickel
1938.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Referent Prof. Dr. Ernst Rodenwaldt.

Dekan: Prof. Dr. Hans Runge 1938.

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT.

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

Versuche über Immunität bei Trypanosomiasis der Ratten.

I.

In der Zeitschrift für Immunitätsforschung berichtete Claus Schilling (1) über Versuche zur Schutzimpfung gegen Tsetsekrankheit. Er führte u. A. aus, daß es für den Erfolg der Immunisierung wesentlich sei, ganz junge Tiere zu benutzen. Versuche an neugeborenen Mäusen und Ratten hätten aber gezeigt, daß diese keinen Schutz gegen Trypanosomen mitbrächten. Daran anknüpfend stellte ich ähnliche Versuche an neugeborenen Ratten mit Trypanosoma Lewisi an. Da gerade dieses für den Menschen unwichtige Trypanosoma viele wissenschaftlich berechtigte Schlüsse auf seine pathogenen Verwandten zuläßt, seien die dabei gemachten Beobachtungen im Folgenden ausgeführt.

Die angewandte Technik war kurz folgende:

Von einer wildlebenden Ratte (mus decumanus), die natürlich infiziert war, wurden Trypanosomen auf 2 zahme weiße Ratten übertragen, die bei den ersten Versuchsreihen als Stammratten dienten.
In den ersten 4 Versuchsreihen wurde jungen Ratten am 1., 10., oder 20. Tage nach der Geburt 0,1 - 0,2 - 0,3 ccm einer Aufschwemmung von physiologischer Kochsalzlösung mit trypanosomenhaltigem Blut, das der Schwanzvene der Stammratten entnommen war, injiziert. Ein Tropfen (Nativpräparat) der Aufschwemmung enthielt 3—4 Trypanosomen.
Es ergab sich kein Unterschied, ob die Tiere am 1., 10., oder 20. Tag nach der Geburt infiziert wurden.

II.

In der ersten Versuchsreihe wurden in der beschriebenen Art 210 Ratten von normalen Eltern infiziert und zwar:

18 Würfe mit insgesamt 143 Ratten wurden am 1. Tag nach der Geburt infiziert. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 5—6 Tagen traten Trypanosomen im peripheren Blut auf, die Tiere wurden positiv. Die Infektion dauerte durchschnittlich 2—4 Monate, nahm allmählich ab und wurde von einer Immunität gefolgt. Injektionen von hochvirulenten Trypanosomen, d. h. Trypanosomen, deren Inkubationszeit durch Passagen auf 48 Stunden verkürzt war, brachten keine neue Infektion.

6 Ratten dieser Serien blieben trotz dreimaliger Reinfektion in Abständen von 10 Tagen negativ und behielten diese Immunität ihr ganzes Leben. Nach 4 Monaten ging eine Infektion mit hochvirulenten Trypanosomen nicht an, ebenso blieb eine Infektion nach 6 Monaten ohne Erfolg.

19 weitere Ratten wurden erst nach der zweiten Injektion und 17 erst nach der dritten Infektion positiv.

Von 7 Würfen mit 56 Ratten, die am 10. Tag nach der Geburt infiziert wurden, blieben 18 Ratten negativ.
Von 2 Würfen mit 23 Ratten, die am 20. Tag nach der Geburt infiziert wurden, blieben 11 negativ.

Insgesamt blieben 34 von 210 Ratten also 16,6% $\pm$ 2,5 negativ. Dr. W. Kikuth (2) führte aus, daß es bei Protozoen-Erkrankungen keine natürliche Immunität gäbe, sondern die Unempfindlichkeit mancher Tiere auf einer natürlichen Resistenz beruhe. Ich komme bei der Besprechung der zweiten Versuchsreihe darauf zurück.

In der **zweiten Versuchsreihe** wurden 77 neugeborene junge Ratten von positiven Eltern infiziert und zwar mit folgendem Ergebnis:

In 6 Würfen mit 43 Ratten blieben 24 Ratten negativ. In 4 Würfen mit 27 Ratten war die Infektion nur sehr leicht und von kurzer Dauer (2—3 Tage); die Tiere waren dann immun.

Es blieben also 32% $\pm$ 5,3 negativ. Gegenüber der ersten Versuchsreihe blieben somit die doppelte Anzahl der Tiere negativ. Dies Ergebnis berechtigt zu dem Schluß, daß die Erhöhung der „natürlichen Resistenz" nur auf einer vermehrten Uebertragung von Schutzstoffen aus dem mütterlichen Blut beruhen kann. Rückschließend möchte ich auch bei der ersten Versuchsreihe nicht von einer natürlichen Resistenz sondern von einer natürlichen Immunität reden, denn das Blut dieser Tiere enthielt Antikörper, wie auch Schutzversuche mit dem Serum solcher Tiere zeigten.

Welchen Bedingungen die Uebertragung der natürlichen Immunität unterliegt, konnte noch nicht festgestellt werden.

In der **dritten Versuchsreihe** wurden

a) 23 Ratten von Eltern mit natürlicher Immunität infiziert. Die Tiere wurden alle positiv.

b) 9 Ratten von Eltern mit erworbener Immunität infiziert. Die Tiere wurden alle positiv.

Nach dieser Versuchsreihe läßt sich lediglich feststellen, daß eine natürliche Immunität nicht auf die nächste Generation übertragen werden muß. Auch die erworbene Immunität ist scheinbar nicht stark genug, um Antikörper übertragen zu können. Nur eine Ratte auf der Höhe der Infektion hat so viel Schutzstoffe im Blut, daß sie auf die Jungen übertragen werden.

III.

Claus Schilling hat die Ansicht vertreten, daß es sich bei der Infektion mit Trypanosoma Lewisi nicht um eine absolute Immunität handle, sondern um eine labile Infektion, d. h. die Immunitätsreaktionen des Organismus sind zu schwach, um die Parasiten restlos zu vernichten. Es bildet sich ein Gleichgewichtszustand zwischen Organismus und Parasitismus heraus, der aber vor Neuinfektion schützt.

Entgegen diesen Ausführungen konnte ich in der vierten Versuchsreihe nachweisen, daß bei künstlicher Infektion mit Trypanosoma Lewisi eine echte sterilisierende Immunität die Regel ist. Ich stimme hiermit mit den Ausführungen von Dr. Manteufel (3) überein.

In der **vierten Versuchsreihe** wurde 12 gesunden jungen Ratten Serum von Tieren mit erworbener Immunität injiziert; sie blieben alle negativ.

Hätte die Immunität nur auf einer labilen Infektion beruht, so wäre das Blut solcher Tiere bei der Uebertragung auf junge sterile Tiere infektiös gewesen. Auch scheint mir das langsame Abnehmen der Zahl der Trypanosomen im infizierten Tier zu Gunsten der Ausbildung einer Immunität eher zu sprechen, als für eine labile Infektion.

IV.

Es schien nun interessant auf Grund der vorherigen Versuchsreihen Schutzversuche mit dem Serum immuner Tiere vorzunehmen, auch um ihren Antikörpergehalt nachzuweisen.

In der **fünften Versuchsreihe** wurde gesunden jungen Ratten Serum von immunen Tieren oder solchen mit natürlicher Immunität und dann hochvirulente Trypanosomen injiziert und zwar in folgender Weise:

a) 10 Ratten bekamen 0,4 ccm Serum intraperitoneal und 50 Minuten später 0,2 ccm einer Aufschwemmung von Kochsalzlösung mit hochvirulenten Trypanosomen. Es blieben 7 Ratten negativ, 3 wurden nach 3 Tagen positiv.

b) 10 Ratten bekamen 0,6 ccm eines Gemisches von Immunserum und Trypanosomen-Aufschwemmung, das 10 Minuten aufeinander eingewirkt hatte. 7 Ratten wurden positiv, 3 blieben negativ.

c) 10 Ratten bekamen 0,6 ccm desselben Gemisches, das aber 50 Minuten gestanden hatte. Es hatten sich Agglomerationen entwickelt, und die Beweglichkeit der Trypanosomen hatte abgenommen. 4 Ratten wurden positiv, die übrigen blieben negativ.

d) 7 Ratten waren 7 Tage vor der Injektion mit hochvirulenten Trypanosomen mit 0,5 ccm Immunserum vorbehandelt waren 3 blieben negativ.

e) 5 Raten, bei denen der Schutz gelungen war, wurden bei einer Neuinfektion (14 Tage später) alle positiv.

f) Eine Kontrollratte wurde nur mit Trypanosomen gespritzt und wurde nach 48 Stunden positiv.

Eine Kontrollratte wurde nur mit Serum gespritzt und blieb negativ.

Bei a) b) und c) waren je 8 Ratten mit Serum von natürlicher Immunität gespritzt und je 2 mit Serum von erworbener Immunität. Bei a) und c) blieben diese negativ, bei b) wurde 1 von 2 Ratten, die mit Serum von erworbener Immunität gespritzt waren, positiv.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe decken sich ungefähr mit denen, die Laveran, Mesnil und Manteufel bei ähnlicher Versuchsanordnung gefunden haben. Jene Versuche hatten ergeben, daß 50% der Tiere, die gleichzeitig mit Serum und Trypanosomen gespritzt waren, immun wurden, wenn sie eine abgeschwächte und verkürzte Infektion durchgemacht hatten. Bei meinen Versuchen a) und c) blieben 14 von 20 Ratten von vornherein negativ. Zwar reichte dieser Schutz, wie auch Manteufel ausführte, nur für diese einmalige Infektion. Alle Tiere dieser Versuchsreihe, die positiv wurden, überstanden in wenigen Tagen eine leichte Infektion (1 Trypanosoma in 1 Präparat) und waren immun.

Da es gelungen war, einen großen Teil der Ratten mit Hilfe von Immunserum vor einer Infektion zu schützen, lag es nahe, bei einer angegangenen Infektion eine Heilung mit Serum zu versuchen.

In der **sechsten Versuchsreihe** wurde hochpositiven jungen Ratten Immunserum injiziert.

a) 4 Ratten mit Serum von Ratten mit natürlicher Immunität.

b) 4 Ratten mit Serum von Ratten mit natürlicher Immunität an 2 Tagen hintereinander.

c) 4 Ratten mit Serum von Ratten, die kürzlich eine Infektion überstanden hatten.

Die Infektion wurde bei a) und b) trotz zweimaliger Serumgabe nicht wesentlich beeinflußt. Nur bei c) schienen die Trypanosomen an Zahl und Bewegungsfähigkeit etwas abgenommen zu haben. Eine Heilung konnte nicht erreicht werden.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der vorstehenden Abhandlung sind kurz zusammengefaßt folgende:

1. Es gibt eine natürliche Immunität der Ratten gegen Trypanosoma Lewisi.
2. Bei Jungen von infizierten Eltern erhöht sich die natürliche Immunität um das Doppelte.
3. Es konnte noch nicht festgestellt werden unter welchen Bedingungen die natürliche Immunität übertragen wird.
4. Die erworbene Immunität bei künstlich infizierten zahmen Ratten ist immer eine Immunitas sterilisans und keine labile Infektion.
5. Eine kombinierte Behandlung mit virulenten Trypanosomen und Immunserum, die diese Infektion vollkommen unterdrückt, hinterläßt keine dauernde Immunität.
6. Eine kombinierte Behandlung mit virulenten Trypanosomen und Immunserum, die nicht imstande ist die Infektion ganz zu unterdrücken, ruft eine abgeschwächte kurzdauernde Infektion hervor, die dann dauernde Immunität hinterläßt.
7. Es ist nicht gelungen mit Hilfe von Immunserum eine Heilung zu erzeugen.

Schrifttum.

1. Claus Schilling: Versuche zur Schutzimpfung gegen Tsetsekrankheit. Zeitschrift für Immunitätsforschg. Bd. 83 1934 Heft 1/2.

2. Dr. W. Kikuth: Die Immunität bei Protozoen-Erkrankungen. Aus dem Chemotherap. Inst. der I. G. Farbenindustrie A. G. Werk Elberfeld.

3. Dr. Manteufel: Studien über die Trypanosomiasis der Ratten mit Berücksichtigung der Uebertragung unter natürlichen Verhältnissen und der Immunität. Arbeiten aus dem kaiserlich. Gesundheitsamt Bd. XXXIII, Heft 1 1909.

4. L. Rabinowitsch und W. Kempnner: Beitrag zur Kenntnis der Blutparasiten, spez. der Rattentrypanosomen. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 30, 1899 S. 251.

5. Kolle, Kraus, Uhlenhut: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1930 Bd. VII, 2.

6. Kolle, und Wassermann: Handbch. der pathogenen Mikroorganismen 1913 Bd. VII.

Heidelberg, den 18. Januar 1937.

Annie Lennemann

Heidelberg,
Gaisbergstr. 22
b. Sommer.

Lebenslauf.

Ich bin als Tochter des Rektors Heinrich Lennemann und seiner Ehefrau Anna geb. Pack am 20. 2. 1912 in Eickel in Westfalen geboren.

Nach Besuch des Lyzeums und Oberlyzeums in Wanne, legte ich Ostern 1932 meine Reifeprüfung ab. Ich studierte an den Universitäten Heidelberg und Freiburg. Vom 28. August bis 2. Oktober 1933 und 16.—31. März 1934 war ich im freiwilligen Arbeitsdienst in Herne i. W. tätig. Das med. Staatsexamen beendete ich in Heidelberg am 22. 11. 1937.

Annie Lennemann.